

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до розділу медицини Санітарія. Найчастіше як фунгіцидний засіб в медицині використовують ністатин [1] - антибіотик, похідне *Streptomyces pourcel*. Він характеризується: МГК відносно роду кандід 3-6,2 мкг/мл; токсична доза - 20-26 мг/кг ваги тварини, використання обмежене фунгіцидною дією.

До недоліків слід віднести високу токсичність та відсутність антибактеріальної дії,

Відомо також, що фунгіцидну дію має N-дибензиламід-N-п-бромфеніл трихлорацетамідин [2]: МГК відносно роду кандід 50-100 мкг/мл; токсична доза - менш за 1000 мг/кг ваги тварини.

Препарат токсичний 1 не має антибактеріальної дії.

Відомим є синтезований синтетичними методами N-фенілоксифосфоніл-N-п-йод-феніл трихлорацетамідин [3], що має антикандидозну активність. Він характеризується МГК відносно роду кандід 50-100 мкг/мл; токсична доза - 625 мг/кг ваги тварини.,

До недоліків слід віднести достатньо високу токсичність і відсутність антибактеріальної дії.

Як бактерицидний засіб використовують етоній [4], який, зокрема, заглушує золотистий стафілокок (МГК = 0,128 мг/мл), а токсична доза становить 1300 мг на кг ваги тварини.

Недоліком етонія є його неефективність під час перорального введення і відсутність фунгіцидної дії.

Метою винаходу є розширення спектру препаратів, що мають суміщену протимікробну та фунгіцидну активність.

Поставлена мета досягається застосуванням (1,1-діоксотіолан-3-іл) дитіокарбамату калію [5].

Антимікробна та фунгіцидна дії досягаються приготуванням водного розчину (1,1-діоксотіолан-3-іл) дитіокарбамату калію (теобон) концентрацією 0,16-1,25 г/л та впливом одержаного розчину на збудників ранових, кишкових інфекцій, включаючи мікроорганізми та гриби. Даних про використання (1,1-діоксотіолан-3-іл)-дитіокарбамату калію для боротьби з грампозитивними та грамнегативними мікроорганізмами немає.

Суть передбачуваного винаходу розкриваємо таким чином.

Приклад 1. Вивчали фунгіцидну та бактерицидну дії (1,1-діоксотіолан-3-іл) дитіокарбамату калію (теобон) відносно грибів роду кандід (види: *К.альбіканс*, *К.тропікаліс*) і мікроорганізмів, що найчастіше викликають госпітальні (ранові) та кишкові інфекції: кишкова паличка, золотистий стафілокок, шигела Флекснера, кл.пневмонії, синьогнойна паличка.

При роботі використовували метод серійних розбавлень теобону у м'ясо-пептонному бульйоні, починаючи з початкової - 20 мг/мл до кінцевої концентрації 0,04 мг/мл. Об'єм, що використовувався становив 1 мл.

До розчинів теобону вносили мікроорганізми по 0,025 мл (суспензії 10 мікробних клітин на мл). Контролем служив м'ясо-пептонний бульйон без теобону, куди вносились досліджувані мікроорганізми. Життєздатність бактерій в бульйоні визначали подальшим його висівом на тверді живильні середовища. Результати наведені в табл.1.

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що антибактеріальний ефект теобону виявляється в концентраціях 1,5-5 мг/мл. Фунгіцидна дія теобону відносно грибів роду кандід виявляється в концентраціях 0,08 і 0,62 мг/мл для *К.альбіканс* і *К.тропікаліс*, відповідно.

Приклад 2. Фунгіцидну та бактерицидну дії теобону вивчали лунковим методом [6]. Розчини теобону (0,04-20 мг/мл) вносили до лунок, виконаних у стандартному агарі (АГВ) діаметром 6 мм. Кількість розчину, що вводиться, становила 0,05 мл. Агар заздалегідь засівали мікробною суспензією. Через 24 години при експозиції в термостаті вимірювали діаметри зон затримки росту навколо лунок. Контроль вели по лунках без препарату. Результати наведені в табл. 2.

З отриманих результатів виходить, що під час уведення в лунку препарату в кількості від 0,125 до 0,075 мг реєструються зони затримки росту для бактеріальної мікрофлори діаметром 15-17 (± 1) мм. Затримка для грибової мікрофлори відмічена при внесенні теобону у лунку в кількості 0,007-0,015 мг, що призводить до зони затримки в межах 8-10 (± 1) мм.

Таким чином, первісний бактерицидний ефект від додавання (1,1-діоксотіолан-3-іл) дитіокарбамату калію в дослідках на твердих живильних середовищах спостерігається при внесенні не більше 0,125 мг теобону, фунгіцидний ефект - при внесенні не більше 0,0-15 мг теобону.

Мінімальна гнітюча концентрація (МГК) становить для грибів роду кандід, мг/мл:

К. альбіканс	0,08
К. тропікаліс	0,62
для збудників ранових та кишкових інфекцій, мг/мл:	
Кишкова паличка	1,25
Золотистий стафілокок	1,25
Синьогнойна паличка	1,25
Шигела Флекснера	2,5
Кл. пневмонії	5

Враховуючи невисоку порівняно з іншими відомими препаратами токсичність для теплокровних (LD_{50} = 2000-3950 мг/кг, перорально, щурі) препарат, що заявляється може бути застосований в медицині та ветеринарній практиці, особливо при лікуванні гнояних ран, коли збудниками найчастіше є грибовка та бактеріальна мікрофлора одночасно. В такому разі орієнтовна добова доза теобону при лікуванні ран, ускладнених кандидозом, у вигляді добавки до апікацій становить 0,021 мг ($0,007 \times 4$) на кожні 30 мм² ранової поверхні. При пероральному уведенні теобону, наприклад, в іммобілізованому вигляді на ентеросорбентах за умов максимальної кількості сорбента, що вводиться, 90 г, добова доза теобону буде сягати 30 мг ($90 \times 0,08 \times 4$). Аналогічно, при пероральному уведенні теобону, як бактерициду, добова доза препарату буде становити 1,8 г ($90 \times 5 \times 4$). Коефіцієнт "4" було введено для орієнтовного розрахунку кількості препарату, як чотирикратне збільшення МГК. Одержані оціночні результати показують, що добові дози теобону значно менші токсичного бар'єру препарату - відношення токсичної дози препарату до добової перевищує 70 ($2000/1800/70$).

Одержані результати показують, що у порівнянні з відомими препаратами теобон є найменш токсичним і має суміщену антикандидозну і бактерицидну активність. Такі характеристики роблять перспективним

подальше вивчення (1,1-діоксотіолан-3-іл) дітіокарбамату калію як лікарської субстанції і розробку на його основі лікарських форм.

Т а б л и ц я 1

Бактеріцидна дія препарату на мікрофлору, що вивчається (метод серійних розбавлень)

Розбавлен- ня препара- ту, мг/мл	Мікроорганізми						
	Кишкова паличка	Золоти- стий стафіло- кок	Кл. пнев- монії	Шигела Флексне- ра	Синьо- гнойна паличка	К. тропікаліс	К. альбіканс
20	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні
10	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні
5	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні
2,5	ні	ні	ні	ні	так	ні	ні
1,25	ні	так	так	так	так	ні	ні
0,62	так	так	так	так	так	ні	ні
0,31	так	так	так	так	так	так	ні
0,16	так	так	так	так	так	так	ні
0,08	так	так	так	так	так	так	ні
Контроль культури	так	так	так	так	так	так	так
Контроль препарату "С"	ні						

П р и м і т к а. так – наявність росту;
ні – ріст відсутній.

Таблиця 2

Бактерицидна дія препарату відносно деяких патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів (на твердих живильних середовищах)

Розбавлен- ня препара- ту, мг/мл	Діаметр затримки росту мікроорганізмів, мм				
	Золотистий стафілокок	Кишкова паличка	Синьогнойна паличка	К. альбіканс	К. тропікаліс
20	38±2	33±1	30±2	42±1	40±2
10	27±2	22±1	25±2	37±1	23±1
5	25±1	19±2	20±2	22±1	20±1
2,5	18±2	17±1	18±2	20±1	16±1
1,25	13±1	0	15±1	17±1	14±1
0,62	0	0	0	12±1	12±1
0,31	0	0	0	10±1	10±1
0,16	0	0	0	8±1	0
0,08	0	0	0	0	0
0,04	0	0	0	0	0